FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THÈSE

N° 817

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

ROJOUAN JEAN-JOSEPH

né le 3 Janvier 1923, à VANNES (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le : 12 NOV 1948 19

A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre

Président : Monsieur J. CATHALA, Professeur.

ANCENIS
IMPRIMERIE H. AVIS
12-14, rue A.-Briand, 12-14
—
1948

12 NOV 1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **ROJOUAN.**

Prénom : **Jean.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

ROJOUAN (Jean). — A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre. — Ancenis, Imp. H. Avis, 1948, *in*-8°, 72 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, N° .....).

ROJOUAN (Jean). — A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre. — Ancenis, Imp. H. Avis, 1948, *in*-8°, 72 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, N° .....).

ROJOUAN (Jean). — A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre. — Ancenis, Imp. H. Avis, 1948, *in*-8°, 72 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, N° .....).

ROJOUAN (Jean). — A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre. — Ancenis, Imp. H. Avis, 1948, *in*-8°, 72 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, N° .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0053

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

ROJOUAN JEAN-JOSEPH

né le 3 Janvier 1923, à VANNES (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le : 19

A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre

Président : Monsieur J. CATHALA, Professeur.

ANCENIS
IMPRIMERIE H. AVIS
12-14, rue A.-Briand, 12-14
—
1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz - Boyer, Laignel - Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sezary, Tanon.

DOYEN ..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	**OLIVIER.**
Anatomie pathologique	**LEROUX.**
Assistance Médico-sociale	**N...**
Bactériologie	**GASTINEL.**
Biologie médicale	**VERNE.**
Chimie médicale	**POLONOVSKI.**
Clinique de cardiologie	**DONZELOT.**
Cliniques chirurgicales	**BROCQ.** **CADENAT.** **MONDOR.** **QUÉNU.**
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	**N...**
Clinique chirurgicale orthopédique	**MATHIEU.**
Clinique gynécologique	**MOCQUOT.**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**GOUGEROT.**
Clinique des maladies des enfants	**DEBRÉ (R.).**
Clinique des maladies infectieuses	**MOLLARET.**
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	**DELAY.**
Clinique des maladies du système nerveux	**ALAJOUANINE.**
Cliniques médicales	**BÉNARD (H.)** **LAROCHE (G.).** **HARVIER.** **LIAN.**
Clinique médicale propédeutique	**P. VALLÉRY-RADOT.**
Clinique de Neuro-chirurgie	**PETIT-DUTAILLIS.**
Cliniques obstétricales	**LANTUÉJOUL.** **LÉVY-SOLAL.** **PORTES.**
Clinique ophtalmologique	**VELTER.**
Clinique oto-rhino-laryngologique	**LEMAITRE.**
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	**RICHET.**
Clinique Stomatologique	**DECHAUME.**
Clinique thérapeutique chirurgicale	**SÉNÈQUE.**
Clinique thérapeutique médicale	**CHABROL.**
Clinique de la Tuberculose	**BERNARD (Et.).**
Clinique urologique	**FEY.**
Embryologie	**GIROUD.**

R. UNIV. BIBLIOTHÈQUE LIBRE

	MM.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

CORDIER (Anatomie)
BULLIARD (Histologie), **DESOILLE** (Méd. légale), **DOGNON** (Physique médicale), **GAILLARD** (Parasitologie), **HALPHEN** (O. R. L.), **JAYLE M.** (Chimie médicale), **M^lle J. LÉVY** (Pharmacologie)

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N...
	DELMAS.
	N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE.
	M^lle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI.
	SCHAPIRA.
Dermato- Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neurochirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET.
	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
	HUGUIER.
	LEGER.
	MERLE d'AUBIGNE.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI.
	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (Gilbert).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), **BRINDEAU** (Obstétrique), **GATELLIER,** (Clinique chirurgicale), **HUGUENIN** (Anatomie pathologique), **LE LORIER** (Obstétrique), **VAUDESCAL** (Obstétrique

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO MÉNEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	MM.
Clinique médicale	HAGUENEAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtamologique	RENARD.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire - adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. CATHALA

Professeur de la Chaire d'Hygiène et
Clinique de la Première Enfance
à l'Hôpital Trousseau

Qui m'a grandement honoré en acceptant de présider cette thèse, mes remerciements respectueux.

A MES MAITRES

Au Docteur SEMELAIGNE

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

Qui m'a accueilli dans son service, et guidé de son enseignement et de ses sages conseils.

Au Docteur A. HUREZ

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

Au Docteur G.-H. LAVERGNE

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

Ils m'ont inspiré le sujet de cette thèse et prodigué leur science. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma très vive reconnaissance.

Au Docteur S. KOWALSKI

En gage de mon affection et de mon amitié.

A MA FAMILLE

A propos d'un cas d'anémie macrocytaire chez une enfant de deux ans nourrie exclusivement au lait de chèvre

INTRODUCTION

Dans le cadre si vaste des anémies de l'enfance, les anémies hyperchromes, mégaloblastiques et macrocytaires tiennent une place à part.

Leur fréquence est moindre que celle des autres anémies. Mais surtout, c'est dans cette catégorie que se place l'anémie de Biermer.

La réalité de cette affection fut longtemps contestée ou même niée chez l'enfant. Par revirement on eut ensuite tendance à grouper sous cette étiquette toutes les anémies macrocytaires et mégaloblastiques de l'enfance. La communication, en 1939, par M. le Professeur R. Debré, d'un cas de Biermer vrai, celle de Kaplan et Jean Bernard en 1946, les travaux américains enfin, qu'a fait connaître, en France, l'article de J.-P. Soulier, ont précisé les conditions nécessaires pour affirmer le diagnostic de maladie de Biermer, et ont permis de distinguer de cette affection bien précise des anémies très voisines, groupées sous le nom d'*anémies macrocytaires de nutrition*.

Nous avons eu l'occasion d'observer et de suivre une enfant de deux ans, présentant une anémie intense, macrocytique et mégaloblastique, et nous avons cru bon

de profiter de cette observation, pour tenter dans ce court travail, de revoir les connaissances actuelles sur ces affections.

Nous ne pensons pas utile de refaire l'historique des différents travaux qui, des premières publications de Th. Addison, en 1849, et de Biermer, en 1872, ont conduit aux découvertes de Angier et de Spies sur l'acide folique, en 1946.

Nous exposerons d'abord l'observation, qui est à l'origine de ce travail.

Dans les chapitres suivants, nous passerons en revue les anémies de l'enfance et verrons la catégorie dans laquelle il convient de ranger notre cas.

Nous nous efforcerons, dans cette revue, d'apporter des précisions à propos de ce syndrôme qui, regardé pendant longtemps comme rare, apparaît à la lumière des travaux récents de plus en plus fréquent.

OBSERVATION

L'enfant L... Mireille, âgée de deux ans, est hospitalisée le 27 avril 1948, dans le service d'enfants de l'hôpital Saint-Joseph, en raison de son état cachectique avec anorexie intense et fièvre élevée.

ANTECEDENTS

Les antécédents héréditaires ne présentent rien à signaler : les parents sont en bonne santé ; on ne note chez eux aucune tare hématologique. Elle a un frère de six ans plus âgé qu'elle, également en bonne santé.

Par contre, ses antécédents personnels sont plus chargés.

A sa naissance, après un accouchement normal au terme d'une grossesse parfaitement normale, elle pèse 3 kgs 750.

Pendant un mois, elle est nourrie au sein, puis, en raison de l'insuffisance de la secrétion lactée de sa mère, au lait de vache et jusqu'au 8e mois, sa croissance est parfaitement normale. A l'occasion de la première poussée dentaire, elle fait une rhinopharyngite légère et présentera ainsi un épisode fébrile à chaque nouvelle éruption de dents.

Parmi ces épisodes, certains ont été plus marqués, la fièvre élevée aux environs de 39°, s'accompagnant de polypnée. Tels ceux que l'on retrouve en Octobre 1946 et Décembre 1946. Le tout évoluant sur un fond de rhinopharyngite plus ou moins continu.

De Novembre 1946 à Mars 1947, c'est-à-dire de 5 à 9 mois, l'enfant est nourrie au « Vegelact ». A cette date, 18 Mars 1947, l'enfant pèse *8 kgs 410*. Un certain ralentissement de l'accroissement pondéral jusqu'ici régulier et satisfaisant est alors noté, en même temps qu'apparaissent des signes de colite avec alternatives de diarrhée et de constipation.

On incorpore alors au régime alimentaire, farines lactées, potages aux légumes, fromages frais. Ce régime alimentaire semble mal toléré, les troubles digestifs s'accentuent et vers la fin Mars 1947, l'enfant est mise *au lait de chèvre cru*. Ce nouveau régime est bien supporté mais il est à noter qu'il constitue l'alimentation à peu près exclusive de l'enfant.

En octobre 1947 (16 mois) elle présente quelques épistaxis.

En Novembre 1947 (17 mois), on institue un traitement au complexe vitamine B, sous forme de « Becozyme ».

Le 8 Décembre 1947, début d'un nouvel épisode fébrile la température atteint 39°, puis 39° 8, le 9 Décembre, décrivant de grandes oscillations. Le 14 Décembre, tout semble rentrer dans l'ordre, la température est normale.

Le 20 Décembre 1947, nouvelle reprise de la température qui atteint 41°. A l'examen, on diagnostique une bronchopneumonie : l'enfant est cyanosée, la dyspnée intense.

Malgré un traitement pénicilliné, comportant 600.000 unités pro die, la mise sous la tente à oxygène, l'injection massive de camphre, l'état reste très grave et inquiétant, pendant 10 jours, s'améliore seulement le 2 Janvier 1948.

Cette affection aigüe paraît, en fait, marquer le début des accidents actuels.

En effet, si l'enfant semble s'être remise du point de vue pulmonaire, son état général reste par contre très déficient.

Elle refait des poussées de rhinopharyngite. Et déjà, sa croissance pondérale s'arrête. Une asthénie plus marquée s'installe.

Surtout un amaigrissement assez important se dessine qui aboutira à une chute de poids de 3 kgs, de Décembre 1947 à Avril 1948, moment où l'enfant est hospitalisée.

EN RESUME

Dans ces antécédents on note :

1°) Des phénomènes infectieux fréquents à type de Rhinopharyngite, de bronchite et dont la gravité semble aller en s'accentuant.

2°) Des troubles dyspeptiques à type de diarrhée, et depuis le mois de Décembre 1948, de vomissements.

3°) Un régime alimentaire peu rationnel, et nettement carencé, puisque l'enfant n'a été nourrie que de lait et plus spécialement pendant un an, de Mars 1947 à Mars 1948, de *lait de chèvre*.

Le début réel de l'affection remonte aux derniers jours de Mars 1948. Il est marqué par l'apparition d'une stomatite erythématopultacée. Cette stomatite a débuté par des aphtes des muqueuses jugales, puis s'est étendue à la langue où l'on trouve des ulcérations aux gencives qui sont le siège d'hémorragies. Cette stomatite cède en huit jours.

Elle correspond à une période d'anorexie intense. Dans les jours suivants, cette anorexie s'accroît en même temps qu'apparaissent des troubles de la démarche, l'enfant refuse de tenir sur ses jambes ; des troubles de caractère, l'enfant devient grognon, triste, hostile à tout examen, demandant à rester seule et accusant même un certain degré de photophobie.

Ces troubles vont en s'accentuant, l'amaigrissement s'exagère, des taches purpuriques apparaissent.

Le 28 Avril 1948, l'enfant est hospitalisée.

EXAMEN

C'est une enfant malingre, très maigre, triste, hostile.

Elle présente une véritable gingivite hémorragique.

La peau est pâle, sèche et présente au niveau des jambes, des taches purpuriques.

Les muqueuses sont décolorées.

La température est élevée à 39° 2.

Le pouls est rapide.

L'examen des autres viscères est négatif. On ne note ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

L'exploration des aires ganglionnaires ne révèle aucune adénopathie.

L'enfant refuse de se tenir sur ses jambes et de se coucher ; elle reste assise dans son lit, le facies figé. L'examen neurologique montre que les réflexes sont normaux, ou tout au moins, un peu vifs.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Les urines sont claires, ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Le poids est de 8 kgs 380, c'est-à-dire un peu inférieur à celui qu'elle pesait à 9 mois.

La Radioscopie montre une image thoracique normale.

L'examen hématologique est alors pratiqué, mais les résultats ne nous sont parvenus que quelques jours plus tard.

Il montrait : Temps saignement — 5 minutes.
Temps coagulation — 10 minutes.

Numération globulaire et Formule sanguine :

G.R. 1.400.000 — Anisocytose, diamètre moyen des hématies augmenté.

G.B. 1.800 — Polynucléaires neutrophiles 16 %
éosinophiles 1 %

Monocytes	1 %
Mononucléaires moyens	6 %
Lymphocytes	67 %

Une ponction sternale est pratiquée. Les lames examinées séparément par les Docteurs Mallarmé et Lavergne.

Polynucléaires neutrophiles	2,5 %
» éosinophiles	1,5 %
Métamyélocytes neutrophiles	12,5 %
» éosinophiles	3 %
Myélocytes neutrophiles	25 %
» éosinophiles	1 %
Promyélocytes	3 %
Cellules souches	3,5 %
Proérythroblastes	0,5 %
Erythroblastes basophiles	6 %
» polychromat.	1 %
Mégaloblastes basophiles	9 %
polychromat.	5 %
acidophiles	2 %
Erythroblastes interméd.	10,5 %
Lymphocytes	13 %
Monocytes	1 %

$$\text{Rapport : } \frac{\text{granulocytes}}{\text{erythroblastes}} = 1,5$$

EN CONCLUSION

Ce myélogramme montre des anomalies du type Biermerien, à la fois dans la série rouge avec déviation mégaloblastique des plus nettes.

Et d'autre part, dans la série granuleuse, avec immaturation et surtout éléments de très grande taille.

Le Docteur Mallarmé conclue de l'examen de la lame à la présence de mégaloblastes indiscutables.

Aspect typique de Biermer.

Le 29 Avril.

Les résultats des examens de sang et de moëlle n'étant pas encore connus, devant la persistance de la température, une hémoculture est pratiquée qui montre l'absence de germes pathogènes.

Le 30 Avril.

La température persiste dans des oscillations, aux environs de 38°5.

On fait un traitement comprenant l'injection de pénicilline à raison de 400.000 unités pro die, une transfusion sanguine de 300 cc. et en outre une panvitamino thérapie intensive.

Le 1er Mai.

La température est descendue brusquement à 36°9, l'état général semble s'améliorer.

Pendant 4 ou 5 jours, la température reste normale, l'état général s'améliore. L'enfant reprend du poids.

Le 10 Mai.

Examen du fond d'œil : aucune hémorragie retinienne, aucune image de stase.

Le 12 Mai, l'enfant pèse *8 kil. 600.*

Un nouvel examen hématologique est pratiqué, avant traitement par l'acide folique et l'hépatothérapie.

Il montre :

G.R. : 3.700.000 Anisocyptose, diamètre moyen normal
pas de poïkilocyptose, pas de polycromatophilie.

Hg : 69 % — Val. globulaire : 0,93.

On ne note aucune hématie nuclée.

G.B. : 7.550 —	Polynucléaires neutrophiles	24,5 %
	» éosinophiles	2,5 %
	» basophiles	0,5 %
	Petits lymphocytes	36 %
	Moyens mononucléaires	20,5 %
	Monocytes	12 %

Myélocytes neutrophiles	0,5 %
Plasmocytes	3,5 %

La ponction sternale montre :

Polynucléaires neutro.	21,5 %
Métamyélocytes neutro.	26 %
» éosino.	1 %
Myélocytes neutro.	27 %
» éosino.	2 %
Promyélocytes	0,5 %
Cellules souches	1 %
Proérythroblastes	1 %
Erythroblastes basophiles	0,5 %
» polychromat.	7 %
» acidophiles	0,5 %
Mégaloblastes basophiles	0,5 %
Erythroblastes interméd.	1 %
Lymphocytes	9 %
Monocytes	1,5 %

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 7,4$$

EN CONCLUSION :

Myélogramme très différent du précédent. On note une forte amélioration parallèle à celle que l'on observe dans la numération des hématies. Mégaloblastes peu nombreux et peu caractéristiques.

Le 13 Mai, une étude du chimisme gastrique montre :

avant histamine : ClH litre *absence*
ClH total 0 g 18 %
après histamine : ClH litre 0 g 27 %
ClH total 0 g 73 %

Ce même jour un examen neurologique est pratiqué par le Docteur A. Thomas :

« Il montre une hypotonie considérable surtout du « côté gauche, des réflexes ostéotendineux, assez vifs aux « membres inférieurs, avec à gauche un réflexe achyléen « trépidant, des troubles sensitifs très marqués aux « membres inférieurs avec atteinte certaine de la sensi- « bilité douloureuse ».

Il semble que ces troubles nerveux puissent être résumés ainsi :

1°) D'une part, des troubles moteurs importants aboutissant à une véritable hémiplégie gauche d'origine extra-pyramidale.

2°) D'autre part, des troubles psychiques, conditionnant peut-être en partie les premiers, et pouvant se résumer en *un refus total de communiquer avec le milieu extérieur.*

3°) Il faut noter enfin que, si la vitaminothérapie intensive, la pénicilline et la transfusion ont amélioré l'anémie et l'état général, elles sont par contre restées sans effet sur ces troubles psychomoteurs que seule l'hépatothérapie semble avoir améliorés.

Le 15 Mai 1948.

Traitement par acide folique, sous forme de Foldine ; Hépatothérapie sous forme de Ficarmone.

L'état général s'améliore avec reprise de poids.

Le 3 Juin 1948.

Un nouveau dosage de l'acidité gastrique est pratiqué, montrant :

avant histamine : ClH libre 0
ClH total 0,29
après histamine : ClH libre 0
ClH total 0,40

Le 5 Juin.

Nouvel examen :

G.R. : 3.700.000
G.B. : 6.200

Polynucléaires neutrophiles	26 %
Monocytes	2 %
Lymphocytes grands	51 %
» petits	13 %
Myélocytes	3 %
Erythroblastes	5 %

Le 15 Juin 1948.

Examen neurologique par le Docteur André Thomas : « Hypotonie gauche. La difficulté pour la marche parais- « sant surtout d'origine psychique. L'élément fonction- « nel est énorme ».

Le 17 Juin 1948.

L'enfant sort de l'hôpital très amélioré, avec néanmoins persistance des troubles de la marche.

EN CONCLUSION.

A cette époque :

— Anémie importante, fébrile.
— Réagissant à la transfusion et à l'hépatorapie.
— Avec achlorydrie,
— fragilité capillaire,
— troubles psychiques et nerveux importants.

Le 9 Septembre 1948.

L'enfant a eu une infection rhinopharyngée, avec troubles digestifs, vomissments glaireux contenant des mucosités extrêmement épaisses.

Le 21 Septembre 1948.

L'enfant est cliniquement très bien, l'aspect général est bon. L'examen reste négatif.

A la Radiographie, l'image thoracique est normale. On ne note ni hépatomégalie, ni splénomégalie. La bouche est saine. Les muqueuses sont normalement colorées. L'exploration des aires ganglionnaires ne montre pas de ganglions pathologiques. L'enfant est beaucoup moins hypotonique. Les réflexes sont normaux aux membres su-

périeurs, un peu vifs aux membres inférieurs. Il n'y a pas de signes de Babinski.

Le poids est de 10 kgs 780.

Un nouvel examen hématologique est pratiqué, qui montre :

Examen Hématologique :

G.R. : 4.850.000		G. B. : 11.000	
H.G. : 84 %		Poly. neutro.	12 %
		éosino.	2 %
V.G. : 0,86		Lymphocytes	11 %
		Mononucléaires	70 %
		Monocytes	4 %
		Plasmocytes	1 %

Ponction sternale :

Poly. neutro.	15,5 %	Proérythroblast	0,7 %
éosino.	2,2 %	Erythroblastes	
Métamyélocytes		basophiles	0,5 %
neutro.	11,2 %	Polychromat.	7,2 %
éosino.	0,5 %	acidophie	1 %
Myélocytes neutro	9,5 %		
éosino.	2 %		
Promyélocytes	2 %		
Cellules souches	3 %		

Lymphocytes 39,2 %
Monocytes 5,2 %

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 5$$

Frottis riche en cellules, où l'on note une proportion élevée de lymphocytes.

Le 6 Octobre 1948 : L'enfant est hospitalisée pendant 24 heures pour examens complémentaires.

Son état général s'est beaucoup amélioré : les téguments sont colorés, l'enfant n'a plus cette maigreur saisissante lors de sa première hospitalisation.

L'exploration clinique montre une bouche normale, l'appareil cardio-vasculaire est normal de même que le foie et la rate. L'abdomen est souple, on ne note ni diarrhée, ni troubles dyspeptiques.

Le Docteur Thomas l'examine du point de vue *neurologique* ; au cours de cet examen, l'enfant ne témoigne pas cette hostilité habituelle lors des précédentes investigations. Le Docteur Thomas conclue :

« Les réflexes sont normaux, mais l'achilléen gauche « est un peu vif et trépidant.

« Il existe une hypotonie gauche que marquent :
« — l'hyperextensibilité, le ballant des membres supé-« rieurs étant plus marqué du côté gauche.
« — la rotation de la tête poussée plus loin vers le côté « droit.
« — la moindre résistance des membres gauches aux « mouvements passifs.

« Il s'agit de lésions organiques certaines, à type hémi-« plégique gauche, en voie de régression. Cette régression « est peu rapide en raison sans doute, du manque « d'énergie du milieu familial de l'enfant. »

L'examen hématologique montre :

G.R. : 4.130.000 Hg : 60 % V.G. : 0,75

G.B. : 7.000 dont poly. neutro : 49,2 %
» éosino : 1 %
Monocytes : 1 %
Moyens Monos : 16 %
Lymphocytes : 33 %

L'étude du chimisme gastrique donne les résultats suivants :

Diminution de la secrétion gastrique.
Avant histamine : ClH libre : *absence.*
ClH total : 0,21
Pouvoir pepsique : 8 mm.

Après histamine : ClH libre : 0,73
ClH total : 1,5
Pouvoir pepsique : 15 mm.

Le pouvoir pepsique a été mesuré au tube de Mett.

Il semble que l'on puisse dégager de cette observation, plusieurs points précis.

Sans insister davantage sur l'importance des accidents infectieux et dyspepsiques qu'elle a présentés, du régime alimentaire carencé auquel l'enfant a été soumise, il faut noter :

1°) *Que le premier médulogramme était caractéristique de la maladie de Biermer.* Tant, dans la série rouge, où l'on note la présence de mégaloblastes indiscutables, que dans la série granulocytaire, dont les éléments sont également dystrophiques et de grande taille.

2°) Un nouvel examen hématologique est pratiqué avant toute hépatothérapie. L'enfant ayant reçu 400.000 U.O. de Pénicilline, une transfusion sanguine de 300 cc. et une *vitaminothérapie intensive.* Son aspect est très différent du premier par :

a) l'augmentation du nombre des hématies et la réduction de leur diamètre moyen qui devient normal.

b) l'augmentation du nombre des leucocytes (7.500).

Le médulogramme accuse une amélioration parallèle. Les mégaloblastes ont presque complètement disparus. Cette amélioration coïncide avec une amélioration nette de l'état général, un retour de la courbe thermique à la normale.

3°) L'enfant a présenté des troubles psychiques et nerveux importants, qui, maximum à son entrée à l'hôpital, se sont améliorés dans le même sens que son anémie.

4°) L'étude du chimisme gastrique met en évidence une achlorydrie, ou du moins une hypochlorydrie et une hypopepsie très marquées.

5°) L'amélioration qui s'est dessinée dès la transfusion s'est accentuée par l'hépatothérapie et se poursuit actuellement :

a) *du point de vue général,* l'examen physique étant entièrement négatif.

b) *du point de vue hématologique.*

Certes nous pouvons remarquer que le taux des lymphocytes est à 39,2 % dans la moëlle au dernier examen, ce qui paraît très élevé.

Mais on sait que chez le jeune enfant la lymphocytose n'est pas seulement périphérique, mais intéresse aussi la moëlle où des taux aux environs de 30 % de lymphocytes ne sont pas extraordinaires.

A ce propos, on peut se reporter à l'étude de Diwarny, qui, dans le myélogramme de 5 petits enfants normaux a trouvé des chiffres élevés atteignant 33,5 % chez un enfant de 1 an.

Les taux observés dans notre cas, nous paraissent pouvoir être dans l'ordre des variations individuelles et physiologiques que l'on peut observer chez les enfants de cet âge, en particulier en ce qui concerne la moëlle.

Nous trouvons, dans cette observation, le prétexte d'une revue des anémies de l'enfance en général, des anémies macrocytaires en particulier.

LES ANÉMIES HYPOCHROMES

Le classement des anémies d'après les modifications de la valeur globulaire, outre la facilité qu'elle présente, correspond, d'une manière générale, à une réalité clinique, hématologique, étiologique.

Sans doute ne suffit-il pas pour obtenir un diagnostic que l'anémie soit classée normochrome, hyperchrome ou hypochrome. Cette classification permet seulement une première orientation.

a) — *Les cas typiques :*

Les anémies hypochromes le plus souvent microcytaires, devraient, logiquement, être éliminées de ce travail. Elles représentent un groupe important des anémies de l'enfance et ont fait l'objet d'une étude de Helen M.M. Mackay, en 1931. Cet auteur insiste sur le fait de leur fréquence plus grande au cours de la toute première enfance, qu'au moment où l'on est accoutumé à en porter le diagnostic, c'est-à-dire au moment de la puberté. Anémies d'origine carentielle, elles sont guéries par l'apport de fer que l'enfant ne trouve ni dans les réserves épuisées de son organisme, ni dans une alimentation insuffisamment riche en fer et en cuivre, catalyseur important dans la genèse de l'hémoglobine.

Si ces carences sont à l'origine d'un grand nombre de ces anémies hypochromes, elles n'en représentent pas l'étiologie exclusive ; si, d'autre part, d'une façon schématique on oppose les anémies hypochromes et microcytaires aux anémies hyperchromes, macrocytaires et mégaloblastiques, dans la pratique les délimitations sont loin d'être aussi nettement tranchées.

C'est ainsi que dans la littérature on relève plusieurs observations d'anémies hypochromes dont l'hémogramme marquait un certain degré de macrocytose et même dans certains cas de mégalocytose, c'est-à-dire la présence d'éléments de grande taille non plus seulement immatures comme les macrocytes, mais dérivant d'une lignée vraiment distincte dont on retrouve les éléments dans la moëlle sous forme de mégaloblastes.

b) — *Les cas intermédiaires :*

P. Chevallier et Z. Ely ont ainsi rapporté l'observation de deux malades. La première est atteinte d'une anémie hypochrome indiscutable, présente un syndrome neuro-anémique. L'étude de l'étalement du produit de ponction sternale montre tous les éléments d'une moëlle suractive avec de nombreux normoblastes.

La seconde encore plus significative, montre au cours d'une anémie hypochrome, à l'examen de la lame sternale, la présence indiscutable de mégaloblastes. Cette même tendance se retrouvant à l'examen de sang.

Ce fait également retrouvé dans les observations de Witts et de Davies, pose le problème des rapports entre l'anémie hypochrome primitive et l'anémie hyperchrome primitive ou anémie pernicieuse de Biermer.

Certains ont prétendu à la transformation de l'anémie hypochrome primitive en anémie de Biermer et ont cité à l'appui des observations. Il en est ainsi dans un cas de L. S. Davis. Cet auteur pense en outre que le fait d'une cacarence en fer surajoutée, peut rendre une anémie de Biermer hypochrome. Le cas qu'il rapporte est celui d'un garçon de quatorze ans, hospitalisé en Mai 1942. Dans ses antécédents, on note une diarrhée légère et intermittente depuis 9 mois, avec perte de poids. Cet enfant n'a pas été soumis à un régime défectueux. L'étude de ses antécédents ne présente par ailleurs rien qui mérite d'être signalé.

A l'examen : on lui trouve une langue rouge et un

peu vernissée. Ses téguments et muqueuses sont pâles. L'enquête clinique ne relève pas d'autre signe. La radio pulmonaire montre une image thoracique normale. La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

L'examen hématologique montre alors une anémie microcytique et hypochrome suivant le schéma :
G.R. : 1.050.000 Hg : 17 % V.G. : 0,81
Réticulocytes : 3 %.
G.B. : 4.500.

Evolution : Après une transfusion, l'administration de fer et d'acide ascorbique, l'état général s'améliore.

Mais après deux semaines, on note des signes d'ascite, en même temps qu'apparaît une hépatomégalie, le bord supérieur du foie est normalement situé, le bord inférieur dépasse de 3 cms les fausses côtes.

Pourtant, la numération est normale. On compte 5.290.000 globules rouges, un taux d'hémoglobines de 96 %, le poids a considérablement augmenté, et pendant plusieurs mois, en dehors de l'hépatomégalie, cette amélioration se prolonge.

Puis, en Mai 1943, l'enfant est revu, il a de nouveau perdu du poids. A l'examen, l'abdomen est protubérant, l'hépatomégalie persiste sans changement. Mais à l'examen de la lame de sang, on découvre que l'anémie est devenue macrocytaire et hyperchrome, l'anisocytose est importante et l'on compte : 1.800.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine de 44 %, une valeur globulaire de 1,22. Il y a moins de 1 % de réticulocytes. Les globules blancs sont au nombre de 3.300 par mm3.

Sur l'étalement de moëlle sternale, la présence de mégaloblastes est indiscutable.

L'étude du chimisme gastrique montre une achlorydrie complète après épreuve à l'histamine. L'institution d'un traitement hépatothérapique entraîne une augmentation des globules rouges, une réticulocytose à

9 %, une diminution de la valeur globulaire.

Le traitement est continué. L'enfant vu six mois après, présente un bon état général. La numération globulaire est normale. Seule, une hépatomégalie persiste. En Mars 1944, le malade se sent bien, et jusqu'en 1946, son état se prolonge satisfaisant.

L'auteur se basant sur la constatation d'une anémie hyperchrome, mégalocytaire, sur la présence de mégaloblastes à la ponction sternale, sur les tests hépatothérapiques et évolutifs, pose le diagnostic de maladie de Biermer.

Ainsi, à côté de cas schématiquement typiques, il en est où la formule rouge présente des anomalies sans que d'ailleurs, l'ensemble cesse d'être caractéristique, et que le tableau clinique et l'évolution permettent de mettre en doute le diagnostic fondé sur cet ensemble.

P. Chevallier a mis en évidence à côté des anémies vraies essentielles, un grand nombre de troubles souvent isolés, qu'il groupe sous le nom de métanémies Biermeriennes ou chlorotiques et qu'il rattache à celles-ci « en « raison de l'unité de thérapeutique, de l'unité de cause, « de l'unité de mécanisme principal, que met en jeu le « virus animé ou le poison. »

L'anémie hypochrome, achylique et l'anémie de Biermer, chez l'adulte comme chez l'enfant, sont, en effet, complètement séparées au nom du tableau sanguin, de l'évolution et de la thérapeutique.

Si nous avons esquissé cet aperçu trop rapide sur les anémies hypochromes et microcytaires, c'est à fin de montrer qu'affection toute différente de la maladie de Biermer, ou des anémies macrocytaires, elles peuvent néanmoins, se présenter parfois sous des aspects cliniques et hématologiques bien voisins de ceux qu'affectent ces types d'anémies que nous allons envisager maintenant.

LES ANÉMIES MACROCYTAIRES DE L'ENFANCE

Mac Gowan partage les anémies à gros globules rouges en deux groupes : anémies macrocytaires, d'une part, mégalocytaires, de l'autre.

Dans la première catégorie, dite aussi normoblastique, la moëlle est saine et les phénomènes sanguins s'expliquent par une déficience en facteur anti-anémique que cette déficience naisse de l'absence de l'un des facteurs extrinsèque ou intrinsèque, de la non absorption du produit de leur interraction, ou d'une incapacité du foie à transformer ce produit en un agent hépatique entièrement formé.

La seconde, caractérisée par la présence, sur l'étalement du produit de ponction sternale, de « mégloblastes », dépend d'une altération organique de la moëlle, se traduisant par le retour à une forme embryonnaire primitive d'érythropoïèse.

Nous verrons, dans un essai de pathogénie, la valeur qu'il faut donner à ce classement. Il semble qu'il pourrait permettre, dès l'examen approfondi de la moëlle sternale, de séparer de la maladie de Biermer ces anémies de nutrition sur lesquelles on a insisté dernièrement. En fait, bien souvent le cloisonnement n'est pas étanche entre ces deux groupes.

En effet, si la lame sternale d'un Biermer, non encore traité, montre toujours des mégaloblastes indiscutables, on sait que cette mégaloblastose médullaire ne suffit pas à elle seule, à poser le diagnostic de l'affection et qu'il est des anémies mégaloblastiques où l'enquête étiologique, clinique, chimique et évolutive ne permet pas d'affirmer l'anémie pernicieuse classique.

Les critères imposés pour ce diagnosnic sont, nous le verrons, très précis. Sur 1.532 cas d'anémies pernicieuses de statistiques américaines, publiées de 1920 à 1944, L. S. Davies note seulement 4 cas au-dessous de vingt ans et, sur ceux-ci, 2 Biermer indiscutables. Il retrouve dans les autres cas des erreurs qui invalident ce diagnostic. Pourtant, il est certain qu'un grand nombre de ces anémies étaient hyperchromes, macrocytaires, pour beaucoup mégaloblastiques et répondaient à l'extrait de foie ; mais dans l'étiologie des unes se retrouve une alimentation au lait de chèvre, les autres sont normoblastiques et réagissent à la transfusion et à la vitamine B2, les autres ne sont pas achyliques, certaines, enfin, ne présentent aucune rechute après l'arrêt du traitement hépatothérapique.

Ainsi, on est amené à répartir, schématiquement, les anémies macrocytaires de l'enfance sous trois rubriques que nous étudierons successivement, en nous basant sur l'étude des observations publiées, et sur les travaux récents :

1°) L'anémie de Biermer vrai.
2°) Les anémies de nutrition isolées.
3°) Les anémies de nutrition associées à d'autres signes (pellagre, sprue, etc...).

A cette classification, on peut ajouter dans un chapitre spécial :

4°) Les anémies macrocytaires hémolytiques.

Le diagnostic de celle-ci se pose parfois avec celui du Biermer. Le problème est, en général, facile à résoudre, aussi les envisagerons-nous au diagnostic de cette affection.

L'ANÉMIE DE BIERMER CHEZ L'ENFANT

A) Etiologie

a) *Fréquence :* Elle se caractérise avant tout, à cet âge, par sa rareté, telle qu'en 1934, Hollboll nie son existence chez l'enfant. Sans doute, on parlait d'anémies pernicieuses, mais ce terme englobait non seulement l'anémie pernicieuse progressive, mais en outre, les anémies graves de toute nature.

En 1938 encore, Mlle Louise Weill, dans son rapport au X[e] Congrès des pédiatres de langue française, considère l'anémie pernicieuse progressive comme pouvant relever de deux origines.

Soit étiologie définie, syphilis, tuberculose, etc...

Soit inconnue, anémie cryptogénétique.

En 1939, R. Debré insiste sur cette rareté : « Plusieurs « exemples ont été rapportés, dit-il, mais ils demeurent « d'une exceptionnelle rareté. »

b) *Age :* Bien que les statistiques américaines signalent des cas de nourrissons de 9 à 13 mois, on considère encore cette affection comme exceptionnelle au-dessous de 4 ans.

c) *Sexe :* Elle survient indifféremment dans l'un et l'autre sexe.

d) *Race et famille :* Par contre, le facteur racial semble avoir une influence sur sa genèse : l'anémie de Biermer étant plus fréquente en Angleterre, dans les pays scandinaves et aux Etats-Unis.

De même, on a pu noter des cas familiaux, soit que plusieurs enfants d'une même famille soient atteints, soit qu'il s'agisse du père ou de la mère. A ce propos, nous noterons qu'il est assez fréquent de retrouver dans l'étude des antécédents familiaux, une tare hématologique quelconque chez les ascendants du petit malade, et que c'est là un point à rechercher systématiquement.

B) Etude clinique

a) *Début :* Il peut être variable :

1) Il n'est pas exceptionnel que l'anémie apparaisse à l'occasion d'un épisode infectieux. Tantôt, c'est un épisode banal, rhinopharyngite, bronchite, mais l'on est frappé par la pâleur, l'asthénie du malade, hors de proportion avec les autres signes cliniques, et conduit à pratiquer des examens hématologiques qui font le diagnostic.

Tantôt, la maladie de Biermer peut commencer par un véritable syndrome d'anémie aigüe fébrile.

Cet épisode peut guérir complètement et l'enfant rester normal d'état général et de sang, pendant longtemps avant que reprenne à bas bruit le syndrome Biermérien chronique.

Nous insisterons sur ce début à deux temps, sur cette longue phase de latence qui peut se prolonger jusque dans l'âge adulte, et P. Chevalier remarque que l'on doit redouter l'apparition ultérieure d'un Biermer chronique, lorsque pendant la phase aigüe spontanément curable, existent dans le sang des mégalocytes, dans la moëlle, des mégaloblastes vrais.

2) Beaucoup d'auteurs contestent ce mode de début brutal, tant il est habituel que l'anémie de Biermer s'installe de façon insidieuse.

Le début est ainsi difficile à préciser. L'enfant ne vient consulter qu'au terme d'une période plus ou moins longue de malaise.

La fatigabilité, d'abord peu nette, va en s'accroissant, en même temps qu'apparaissent des troubles du caractère ; un enfant jusque là plein d'entrain devient triste, restant de longues heures sans jouer.

L'aronexie qui apparaît, est globale, mais peut être plus marquée pour les viandes et les graisses. Parfois,

on peut noter, dès ce moment, un amaigrissement important, le plus souvent, il n'y a pas de modification pondérale notable.

A ces signes s'installant insidieusement, s'adjoint une pâleur souvent intense. Dans bien des cas, c'est elle qui, au premier plan, motive la consultation.

b) *L'interrogatoire* minutieux doit s'efforcer de retrouver ces différentes perturbations dans le comportement de l'enfant et parvient à mettre en évidence le caractère progressif de ces différents signes.

c) *L'examen :*

1) — Symptomes communs a beaucoup d'anémies.

Pâleur : Au premier abord, on est frappé par la pâleur de ces malades. Progressivement croissante, elle intéresse la peau et les muqueuses. La peau dans son ensemble, les muqueuses conjonctivales et juguales. Le plus souvent, à cette décoloration s'ajoute un léger subictère qui contribue à donner à l'enfant ce teint particulier, un peu transparent, qualifié de pâleur de cire.

Œdème : Il est habituel que l'on ne constate pas d'amaigrissement, mais cet aspect peut s'expliquer par la présence d'œdème. Presque constant chez l'adulte, on ne le retrouve que dans quelques observations chez l'enfant. Habituellement, léger et diffus, il contribue à donner au Biermérien, cet aspect un peu bouffi si caractéristique. Œdème mou, non douloureux, blanc, siégeant aux membres inférieurs, au visage, il peut passer inapperçu si l'on ne palpe avec attention ces sièges de prédilection : les chevilles et les lombes.

Les signes généraux : En dehors de l'asthénie croissante, ils sont difficiles à relever chez l'enfant. Les observations de Biermer, à cet âge, ne signalent pas les palpitations, dyspnée d'effort, vertiges si fréquents chez le Biermérien adulte.

La température est en règle, normale ou faiblement élevée.

Les signes cardio-vasculaires : L'auscultation peut mettre en évidence l'existence de souffles cardiaques. Le plus souvent, il s'agit d'un souffle systolique, apexien ou mésocardiaque, doux ou, au contraire, assez intense, mais variable avec les mouvements respiratoires, avec la position du malade. Il ne se propage pas, « naît et meurt sur place », ayant ainsi tous les caractères des souffles anorganiques.

Nous n'insisterons pas sur les diverses théories qui ont tenté d'en expliquer la genèse. Pour les uns, il serait le résultat d'une diminution de la masse sanguine propre, certes, aux anémies post-hémorragiques, mais possible également dans les anémies essentielles. D'autres, incriminent les modifications de la viscosité sanguine. D'autres, enfin, le considèrent comme directement lié à l'anémie qui entraîne une anoxhémie partielle du muscle cardiaque. Cette théorie semble confirmée par les résultats des électrocardiogrammes pratiqués dans quelques cas qui montrent des modifications du type anoxhémique.

Ces différents symptômes évoquent une anémie importante, mais ne sont pas caractéristiques de la maladie de Biermer. Beaucoup plus évocateurs sont les signes que relève la suite de l'examen.

2) — Symptomes évocateurs, mais non spécifiques.

Avec R. Bousser, nous distinguerons dans ce chapitre :

signes négatifs : Le foie et la rate sont habituellement normaux, (les deux cas de Davis avec hépatomégalie ne sont pas des Biermer) ; l'exploration des aires ganglionnaires ne relève aucune hyperthrophie pathologique.

De même, dans sa forme typique, l'anémie de Biermer ne comporte pas de syndromes hémorragiques. Du moins, celui-ci est-il très discret. L'examen relève parfois

quelques taches purpuriques, parfois surviennent quelques épistaxis ou des hémorragies digestives discrètes, sans signification spéciale. Encore faut-il faire la part des affections intercurrentes dans la genèse de ces incidents, et remarquer que les hémorragies retiniennes elles-mêmes ne sont pas habituelles chez l'enfant.

signes digestifs : Ils sont, en règle, très importants.

Nous avons signalé l'anorexie qui est un des premiers signes en date. Les troubles dyspeptiques peuvent, en outre, se rencontrer. Digestion lente, flatulences, mais surtout chez l'enfant diarrhée survenant brusquement et de façon éphémère ou se prolongeant, au contraire, de longs jours.

La langue est souvent lisse et dépapillée, dans quelques cas brillante, parfois fissurée ou recouverte d'éruptions aphtoïdes, mais très souvent parfaitement normale.

Ces différents symptômes ont conduit à pratiquer deux ordres d'exploration essentielle :

a) L'étude du chimisme gastrique constitue, chez l'enfant, l'examen le plus important.

Elle montre une hyposecrétion avec absence d'acide chlorydrique libre et de pepsine dans le liquide de tubage, absence ou diminution très importante de l'acide chlorydrique total.

Fait capital, cette anachlorydrie, cette apepsie sont histamino-résistantes, permanentes, et définitives ne cédant pas, ou très peu, à la thérapeutique la mieux conduite.

b) Nous n'avons relevé, jusqu'ici, dans la littérature aucune expérience de gastroscopie chez l'enfant. On conçoit combien est délicate et non exempte de risques cette intervention. Mais, d'autre part, on sait les renseignements précieux qu'elle est susceptible d'apporter. D'après les travaux de F. Moutier et de P. Chevallier, l'atrophie gastrique en plaques nacrées serait caractéris-

tique de la maladie de Biermer. S'il existe des atrophies de la muqueuse dans les autres anémies, ce sont des atrophies diffuses, ne présentant jamais cet aspect « d'aires nacrées » d'un éclat très vif sur un fond rose pâle, siégeant de préférence à la face antérierue fundique, immédiatement en amont du pilier antérieur de l'antre ou sur le versant fundique de ce pilier. En dehors des plaques nacrées souvent séparées d'elle par un bourrelet, la muqueuse prend parfois un aspect chamois ou bariolé caractéristique.

Dans l'un de ses cas, Pohl a fait pratiquer un examen radiographique du tube digestif dont l'aspect s'est révélé normal.

Signes nerveux : Ils ne sont pas constants et d'aspect très variable. Ils réalisent, sous toutes ses formes, le syndrome neuro-anémique.

Les formes spinales sont les plus classiques. Les lésions portent à la fois sur les cordons postérieurs et latéraux de la moëlle, réalisant un tableau clinique où voisinent des troubles pseudotabétiques et des signes pyramidaux.

Il est rare, depuis les progrès de l'hématologie et de la thérapeutique, de voir ces formes confirmées de sclérose combinée de Lichtein ; autrefois, elles réalisaient le terme d'un Biermer évoluant de longue date dont elles hâtaient la fin par la cachexie, les escharres ou les troubles urinaires qu'elles entraînent.

Par contre, les manifestations discrètes d'atteinte de la moëlle sont fréquentes. Certes, il est difficile de faire préciser à un enfant un peu jeune, les troubles paresthésiques, parfois douleurs véritables dont il se plaint, et le siège de ces troubles.

Il est également difficile d'explorer convenablement la sensibilité profonde.

Mais il est toujours possible de mettre en évidence des troubles du réflexe et du tonus musculaire .

A côté de ces formes spinales, on peut voir des atteintes isolées des nerfs crâniens, des formes polynévritiques, des troubles psychiques, enfin, à type de dépression ou d'excitation. Dans les observations que nous avons dépouillées, c'est un aspect très fruste que l'on rencontre le plus souvent. L'abolition d'un réflexe, une aphasie transitoire, des troubles du caractère sont bien souvent les seules manifestations.

Ainsi, la pâleur, l'asthénie, les troubles digestifs, les manifestations nerveuses font recourir à l'examen qui fait le diagnostic.

3) — L'EXAMEN HÉMATHOLOGIQUE.

C'est là, en effet, l'examen capital nécessitant une technique sûre et forte d'une longue expérience.

Examen de sang. — Le nombre des globules rouges est diminué, le plus souvent très fortement, aux environs de 1.000.000 ou même 800.000 G. R. Le taux d'hémoglobine est également diminué, mais proportionnellement moins que celui des G. R. Ainsi *la valeur globulaire,* ou contenance en Hg. d'un globule rouge se trouve augmentée et atteint des taux variant de 1,20 à 1,70 et même 2.

Cette anomalie s'explique par le dysmorphisme des hématies.

Si, en effet, leur nombre est diminué, leur diamètre moyen, mesuré par la courbe de Prince Jones, et surtout leur volume moyen, que donne l'hématocrite, est augmenté, et atteint des chiffres variant de 100 à 110 ou même 120 microns cubes.

Ces gros globules rouges ne sont pas des macrocytes ou hématies immatures, mais des mégalocytes cellules dérivant d'une lignée spéciale et parvenues à leur stade de maturité. Ceci explique que si l'anisocytose et même un certain degré de poïkilocytose sont retrouvées à l'examen de la lame, la polychromatophilie, par contre, soit rare.

Le taux des réticulocytes est normal ou abaissé. Celui des leucocytes peu modifié.

La moëlle osseuse : Comparée à cette lame de sang très pauvre en éléments, la lame de ponction sternale paraît très riche, et le contraste a paru frappant entre les deux. Les hématies ne constituent plus 20 %, mais de 40 à 60 % du pourcentage.

L'examen de cette lame sternale, dont la coloration bleutée, caractéristique d'éléments jeunes, est bien spéciale, a pu conduire, certains auteurs à classer l'anémie de Biermer dans les anémies plastiques.

En fait, il s'agit d'une affection bien particulière, anémie métaplastique. Les modifications hématiques ne sont pas uniquement quantitatives, mais aussi qualitatives et caractérisées par la présence d'éléments singuliers, les « mégaloblastes ». Ces cellules représentent toute une génération d'hématies nuclées morphologiquement spéciales, distinctes des normoblastes, et parcourant toute la lignée depuis les promégaloblastes jusqu'au mégalocyte, dont nous avons parlé à propos de l'examen de sang. Cellules rouges atypiques, mais parfaitement matures.

Les mégaloblastes que l'on trouve en grand nombre à l'examen de la lame, se présentent suivant leur affinité tinctoriale, en mégaloblastes basophiles, puis à mesure qu'ils évoluent, deviennent polychromatophiles, puis acidophiles.

— élément de grande taille, il mesure de 12 à 15 microns ;

— son protoplasme de grande taille fixe les colorants basiques ;

— le noyau finement réticulé, avec quelques renforcements chromatiniens, a perdu les nucléoles qui caractérisaient le promégaloblaste.

Puis, le mégaloblaste se charge d'hémoglobine, mais

même quand il est acidophile, le noyau n'est pas franchement pycnotique, et sa taille reste élevée.

La monstruosité cellulaire ne porte pas que sur les éléments rouges. Elle touche également les granulocytes ; les myélocytes y sont plus nombreux et volumineux que normalement.

Enfin, le taux des lymphocytes est légèrement augmenté.

Il importe, pour saisir cet aspect caractéristique du médulogramme, que le malade n'ait auparavant été soumis à aucune hépatothérapie. On sait, en effet, que la moëlle osseuse des malades traités se modifie morphologiquement très rapidement, rendant alors le diagnostic très difficile.

Il importe, en outre, pour interpréter les résultats de ces examens hématologiques, d'avoir présentes à l'esprit les importantes modifications qu'apporte à l'hémogramme et au médulogramme normal, l'âge du malade. Le taux des lymphocytes dans le sang et dans la moëlle, étant à l'état normal très différents, chez un enfant de deux ans ou chez un autre de sept ou huit ans.

A côté de ces modifications pathologiques, le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux.

Tel est le tableau clinique que l'on peut déduire des observations d'anémie de Biermer chez l'enfant.

C) Evolution

Laissée à elle-même, cette affection évolue par *poussées successives*, et c'est là un de ses principaux intérêts. Sans que l'on note de véritable amélioration, des phases de rémission se dessinent auxquelles succèdent de nouvelles poussées, avec aggravation de l'anorexie, des troubles digestifs. Apparition de signes nerveux qui, s'accentuant

confinent bientôt le malade au lit. Maladie essentiellement chronique et progressive, elle aboutit plus ou moins rapidement à un état de cachexie précédant la mort.

Traitée, au contraire, par administration de doses suffisantes d'extraits hépatiques, ou, suivant la méthode de Wipple, de foie de veau cru, une amélioration notable se dessine très rapidement.

— qui porte sur l'état général : l'asthénie et l'anorexie s'atténuent. Les téguments et muqueuses se recolorent

— qui porte surtout sur la formule sanguine, qui est le test par excellence sur lequel on doit suivre les progrès de la thérapeutique.

On note : une augmentation du nombre des hématies. Un retour de la valeur globulaire à la normale, après un stade de légère hypochromie.

Une augmentation du taux des réticulocytes qui atteint jusqu'à 10 à 12 % ; véritable crise réticulocytaire, témoin de l'efficacité de la thérapeutique.

Enfin, une poussée leucocytaire avec éosinophilie.

Parallèlement, l'étude de la moëlle sternale montre le retour à un mode d'érythropoïèse normale, les mégaloblastes disparaissent peu à peu, remplacés par des normoblastes.

A ce sujet, se pose la question de la signification du mégaloblaste.

Se basant sur des ressemblances morphologiques troublantes, certains ont voulu y voir le retour à une mode d'érythropoïèse fœtale.

Mais sur des médulogrammes pratiqués en série, lors du traitement, on assiste, non pas à une substitution

de la lignée normoblastique à la lignée mégaloblastique, mais bien à une transformation in situ du mégaloblaste en normoblaste.

Il s'agirait donc d'un élément dystrophique. Pour Noegeli et Mallarmé, il est spécifique de la maladie de Biermer. P. Chevallier considère qu'on peut le rencontrer dans d'autres anémies, mais alors en nombre réduit et avec une solution de continuité dans cette filiation qui, sur une moëlle Biermerienne, conduit du promégaloblaste jusqu'au mégalocyte.

Quelque soit l'interprétation donnée à ces modifications thérapeutiques de la moëlle, il ne s'agit là, fait caractéristique, que d'une amélioration sous l'effet de l'hépatothérapie et dont le résultat est conditionné par la prolongation du traitement, non seulement jusqu'à l'obtention d'un nombre de globules rouges élevé aux environs de 5.500.000, mais toute la vie.

L'anémie de Biermer ne se guérit pas, l'hépatothérapie est indispensable à ces malades, et tout arrêt dans le traitement entraîne une rechute de l'anémie.

Nous insistons sur cet aspect évolutif de la maladie de Biermer, étant donné la valeur qu'il acquiert pour le diagnostic avec les anémies para-Biermeriennes.

D) Formes cliniques

L'aspect clinique de la maladie de Biermer n'est pas univoque.

Soit que le mode de début varie. Nous avons déjà envisagé la possibilité d'un début brutal par un accident d'allure infectieuse.

Elle peut se révéler également par l'apparition plus ou moins isolée d'un syndrome neuro-anémique.

Soit que se modifie le tableau classique de la période d'état par l'adjonction de signes hémorragiques, purpura

important, hématémèses, modification des temps de saignement et de coagulation curables par l'hépatothérapie.

Dans d'autres cas, il existe une hépatomégalie ou une splénomégalie, avec à la ponction de ces organes, une érythroblastose plus ou moins importante.

Enfin, on a pu voir des formes ictériques donnant un tableau voisin de celui de l'ictère hémolytique.

C'est en tenant compte de ces formes, un peu spéciales que nous envisagerons le chapitre suivant.

DIAGNOSTIC

Nous envisagerons, dans ce chapitre, les affections du type leucémique et certaines anémies plus particulières qui peuvent prêter dans certains cas, à certains moments de leur évolution, ou par quelques-uns de leurs symptômes, à confusion avec l'anémie de Biermer.

En effet, les difficultés les plus grandes sont celles que posent les anémies dites para-Biermeriennes, en raison de la similitude du tableau clinique. Dans les chapitres suivants, nous étudierons ces anémies et verrons en quoi elles se distinguent de l'affection que nous venons de décrire.

Leucémies et anémies préleucémiques

Les leucémies myéloïdes et lymphoïdes ne sont pas fréquentes dans l'enfance et ne posent que rarement des problèmes diagnostics ardus.

Par contre, c'est de plus en plus fréquemment que l'on est amené à rencontrer chez des enfants, même bien jeunes, des cas de leucose aiguë. Le polymorphisme de cette affection est extrême, si l'on assiste parfois au déroulement rapide d'une leucémie avec un tableau aigu ou les signes hémorragiques, l'hyperthrophie ganglionnaire, les signes infectieux vont en s'accentuant rapidement jusqu'à la mort, il n'est pas rare, surtout chez l'enfant que l'évolution de l'affection se fasse sur un mode progressif et chronique, traînant parfois deux ou trois mois. Les signes cliniques sont alors souvent frustes et la pâleur intense, les signes digestifs peuvent prêter à confusion. L'examen hématologique, la ponction sternale font le diagnostic en montrant l'envahissement du sang

et de la moëlle par les cellules souches caractéristiques de l'affection.

C'est dans ces cas de leucémies traînantes, qu'on a été amené à décrire des anémies préleucémiques. J. Milhit et M. Lamy ont, ainsi, rapporté, en 1935, deux observations d'enfants, dont l'affection ayant évoluée sous les traits d'une anémie fébrile, n'a jeté le masque qu'à la phase ultime.

L'une, une enfant de 6 ans, est hospitalisée, en Juillet 1934, après deux mois de malaises, marqué par une sensation de fatigue croissante, de l'anorexie, des vomissements.

A l'examen, on note une pâleur intense avec décoloration des muqueuses. Hépato et splénomégalie. Souffle systolique, gorge normale. Température à 38°.

Déglobulisation intense, anémie hyperchrome, granulopénie.

Une transfusion améliore cette anémie. L'état reste cependant précaire, pendant un mois, au bout duquel un nouvel examen hématologique note un envahissement brutal du sang, par des globules blancs, 193.000 dont 95 % de lymphoblastes. L'enfant décédait un mois et demi après son entrée à l'hôpital.

L'autre observation concerne un enfant de 13 ans, qui, à la suite d'une amygdalite, reste pendant deux mois, avec un état général précaire, au terme duquel se déclare une leucémie aigue typique.

De même, on relève la publication, par Weill Halle, à la Société de Pédiatrie :

d'un cas d'anémie pernicieuse, et d'une leucémie lymphoïde consécutive chez une enfant de 3 ans.

En fait, il s'agit, dans ces publications, de cas déjà anciens, et qui apparaissent, à la lumière des travaux

hématologiques récents, non pas comme des affections particulières, mais comme un mode de début spécial de certaines leucémies. Fait qui ne paraît pas tellement étonnant lorsqu'on se remémore le polymorphisme de ces maladies. Ce sont ces formes cliniques que l'on groupe aujourd'hui sous le nom de *leucanémies*. Nous n'insisterons sur ce point que pour remarquer l'importance que prennent, dans ces affections, l'examen hématologique et la ponction sternale.

C'est, en effet, l'aspect particulier de ces lames, les modifications morphologiques et quantitatives des éléments qui permettront de distinguer, en règle assez facilement, les leucanémies de la maladie de Biermer véritable.

L'anémie pseudo leucémique de Von Jacks Hayem Luzet

Décrite, en premier lieu, par Von Jacks, puis par Hayem, c'est à Ch. Luzet, qu'appartient le mérite d'avoir, dans sa thèse, en 1891, classé cette maladie, et de l'avoir opposée aux autres anémies.

Il en donne cette définition : « Maladie à évolution « suraiguë plutôt que chronique, spéciale au nourrisson, « laquelle se développe insidieusement sans cause « actuellement connue, et se caractérisant cliniquement « à sa période d'état par une anémie grave avec « augmentation de volume de la rate et du foie, par la « présence dans le sang de globules rouges dont beaucoup « présentent des phénomènes de caryocinèse et par une « augmentation modérée du nombre des globulesblancs. »

Elle est définie, actuellement, comme une anémie hypochrome, erythroblastique et myeloblastique, s'accompagnant d'anisocytose, l'erythroblastose est à normoblastes basophiles. Elle apparaît entre 6 et 18 mois, comporte dans son tableau clinique, l'existence de splénomégalie et d'hépatomégalie, et évolue suivant trois

modes : aigu et rapidement fatal ; prolongé et pouvant s'étendre sur 2 ou 3 ans ou curable .

Son tableau clinique d'anémie a pu, en certains cas, prêter à confusion, avec celui de l'anémie de Biermer. Mais outre l'âge beaucoup plus jeune auquel elle survient, l'existence de splénomégalie, d'hépatomégalie, l'absence habituelle de signes digestifs et nerveux, et surtout l'aspect du médulogramme permettent habituellement de résoudre le problème diagnostic.

D'ailleurs, l'existence de cette affection en tant que maladie autonome n'est pas admise par tous les auteurs. Fanconi la nie, et les auteurs américains ne la mentionnent pas dans leur nomenclature.

D'autre part, la description, par Cooley, de l'anémie erythroblastique familiale qui porte son nom, est venue battre en brèche l'existence même de cette anémie pseudo-leucémique.

L'Anémie érythroblastique méditerranéenne de COOLEY

Affection bien particulière, elle a été décrite, pour la première fois, en 1925, sous le nom de « anémie erythroblastique méditerranéenne.

Depuis cette première publication, de nombreux cas ont été signalés autour du bassin méditerranéen, jusqu'à ces dernières années, elle paraissait relativement rare en France.

Elle se définit, par des critères hématologiques et cliniques bien spéciaux.

Dans sa forme typique, elle apparaît aux environs de la deuxième année, rarement avant l'âge de 18 mois.

Anémie familiale, et constitutionnelle, ce caractère est constant dans tous les cas observés, et l'étude des antécédents retrouve toujours la maladie ou des stigmates sanguins modérés, chez l'un des ascendants de l'enfant.

Elle s'accompagne d'altérations osseuses, dépistables

sur les radiographies, et qui, au niveau du crâne, entraînent des modifications morpholigques du type *mongole*.

Le sang périphérique montre une érythroblastose avec augmentation de la résistance globulaire. Les globules rouges sont minces, la poïkylocytose importante, la polychromatophilie plus ou moins nette. De nombreux auteurs ont noté, en outre, l'existence de cellules rouges morphologiquement spéciales, cellules en cibles ou « target cell » des auteurs anglo-saxons.

En fait, bien souvent, le tableau clinique est très fruste et paraît seulement celui d'une anémie importante, les stigmates sanguins très frustes difficiles à retrouver chez les ascendants. C'est alors qu'en raison des douleurs osseuses fréquentes, de troubles digestifs marqués, on a pu discuter, au même titre que les autres anémies, la maladie de Biermer.

Il existe, cependant, des signes de grande valeur en faveur de la maladie de Cooley :

Ce sont les altérations osseuses,
le caractère méditerranéen et familial,
l'augmentation de la résistance globulaire.

L'anémie fébrile aiguë ou maladie de LEDERER-BRILL

Bien qu'assez différente dans son aspect évolutif comme dans les stigmates sanguins de ces formes typiques, l'anémie hémolytique de Lederer-Brill, par son hyperchromie, l'hyperplasie des lignées erythropoïétiques de la moëlle, la grande taille des hématies peut parfois se confondre avec l'anémie d'Addison-Biermer.

Syndrome de tous les âges, surtout fréquent chez l'enfant, il frappe indifféremment les deux sexes peut-être davantage le sexe masculin.

Le début est en règle brutal. Après une courte période prodromique, avec fièvre, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques, ou algies diverses.

D'emblée, l'anémie est au premier plan. Les téguments sont pâles, les muqueuses décolorées, l'asthénie importante, à la fois physique et psychique, elle peut, dans ce domaine, amener le malade dans un état de torpeur voisin du coma.

Les signes infectieux sont également sévères. La température en règle élevée, le pouls rapide. Le malade se plaint de céphalée intense, tenace, de vertiges accompagnant parfois un véritable syndrome méningé. Des vomissements alimentaires et bilieux complètent ce tableau sévère.

La rate est palpable. Le foie un peu hypertrophié. Les adénopathies inexistantes ou discrètes. L'existence de souffles cardiaques fréquente.

Le purpura est exceptionnel, mais les hémorragies retiniennes fréquentes.

Les urines sont foncées, avec souvent hémoglobinurie. presque toujours urobilinurie, plus rarement bilirubinurie. Dans quelques observations, on note l'existence d'une glossite rappelant la glossite de l'anémie pernicieuse.

L'anémie est sévère, en règle hyperchrome, les hématies inégales sont en règle augmentées dans leur diamètre qui peut atteindre 12 microns, souvent déformées dans leur aspect.

Surtout, on note des indices de régénération : les normoblastes sont nombreux, la réticulocytose et la polychromatophilie importantes.

La leucocytose est élevée, parfois pseudoleucémique avec myélocytose, et parfois myéloblastose.

Le médulogramme est modifié dans le même sens avec une hyperplasie des lignées érythropoïéteiques. Deux observations signalent la présence de mégaloblastes.

On conçoit qu'alors des hésitations puissent être justifiées entre l'anémie de Biermer et le Lederer-Brill.

En fait, de nombreux éléments permettent de trancher dans le diagnostic.

— il semble que la mégaloblastose soit exceptionnelle dans le Lederer.

— on ne trouve jamais d'achylie gastrique.

— son évolution aigüe et grave est transformée très rapidement par la transfusion du sang.

— la guérison est définitive et habituellement sans récidives.

En fait, toutes ces affections se distinguent assez aisément de la maladie de Biermer. Le problème le plus fréquemment posé est celui que donnent à résoudre les anémies de nutrition.

Il nous paraît que la distinction entre ces « nutritional anœmia » et la maladie de Biermer vraie est plus facile à saisir à la lumière des conceptions actuellement admises par la quasi totalité des auteurs sur la pathogénie de ces différentes affections.

PATHOGÉNIE

Il est admis à peu près unanimement aujourd'hui que l'anémie pernicieuse est due à une carence d'un facteur spécial, facteur antipernicieux.

Cette explication est le fruit d'un nombre considérable de travaux qui ont abouti récemment à la découverte d'un agent antipernicieux du groupe vitaminique B, le lactobacillus caséi-factor ou acide folique .

Cette théorie admettrait que la carence en facteur antipernicieux entraîne une erythropoïèse incomplète, aboutissant à l'apparition de mégaloblastes dans la moëlle. Cette conception se justifiant par les données des examens répétés du tissu médullaire au cours du traitement. Ces examens permettent, en effet, d'assister, nous l'avons vu, non pas à une substitution du mégaloblaste, en normoblaste, mais bien à une transformation in situ, du premier dans le second.

Elle ne résoud pas complètement le problème du Biermer, puisque cette affection est améliorable par l'apport du facteur antipernicieux, mais non pas définitivement curable.

Elle permet, par contre, d'expliquer l'existence d'anémie para-Biermerienne.

A) — *Elle ne résoud pas le problème du Biermer.*

En effet, le plus souvent, on ne retrouve pas dans les antécédents du Biermerien, le régime carencé, les troubles organiques permettant de comprendre les anémies para-Biermeriennes.

Il existe une carence, et les théories s'affrontent pour en expliquer l'origine.

Pour les uns, il s'agit d'une affection de nature

infectieuse ou toxique. Et P. Chevallier et Z. Ely, se basant sur l'existence de début infectieux curable de la maladie estiment : « Depuis longtemps, nous croyons « à l'origine infectieuse, spécifique de la maladie de « Biermer, et nous donnerions volontiers de son évolu- « tion, un schéma de ce type. D'abord, inoculation du « virus et phase fébrile, grave ou non.

« Puis, phase de santé apparemment parfaite, période « secondaire latente.

« Enfin, maladie chronique, à progression insidieuse se « manifestant par des syndromes divers dont le plus « classique est l'anémie de Biermer. »

Pour d'autres, il s'agit d'une maladie constitutionnelle, évoluant sur des terrains prédisposés. Ces auteurs se basent sur la constatation de maladie familiale fréquemment observée. Gilbert et Weill rapportent les observations de 2 frères atteints de maladie de Biermer, à 40 ans, le fils de l'un étant atteint, à 12 ans, d'altérations chlorotiques. Du même ordre, sont les observations de Schaumann, Pateck, Knud Faber, Tixier. En dehors de toute maladie caractérisée, on retrouve chez les membres de ces familles hypochlorydrie, ou anachlorydrie, des troubles d'ordre neuro-anémique ou des troubles d'ordre divers que Werner qualifie d'état préanémique.

L'ensemble constitue *le sol hématique* de certains auteurs, sur lequel, sous l'influence de causes extérieures, se développerait plus particulièrement l'anémie pernicieuse. Il consisterait en un état spécial de la moëlle osseuse, congénitalement moins résistante.

Ainsi, sans parler des discussions de détails à propos de la pathogénie de certains symptômes tels que l'atrophie gastrique, les troubles neuro-anémiques, il semble que l'accord ne soit pas fait sur la nature profonde de cette affection incurable qu'est l'anémie de Biermer.

B) — *La théorie de carence antipernicieuse explique*

par contre, ou du moins permet de classer les anémies para-Biermeriennes.

Nous croyons opportun de résumer les principales étapes de ces travaux :

C'est en 1920, que Wipple, étudiant l'effet anti-anémique de différents aliments, sur des chiens maintenus en état d'anémie grave, découvre les vertus du foie de veau cru.

En 1925, Minot et Murphy appliquent, à la thérapeutique humaine, la découverte de Wipple.

En 1929, W. B. Castle publie une première série d'expériences dans laquelle il montre que les achylies gastriques, non accompagnées d'anémie pernicieuse, ne sont pas des achylies vraies, c'est-à-dire histamino résistantes. Surtout, il prouve que la viande musculaire digérée par le suc gastrique d'un individu normal, et administrée à un anémique, entraîne chez celui-ci une crise réticulocytaire, et une amélioration considérable de l'état général. Il en conclue que l'interaction des deux produits donne naissance à une substance antipernicieuse.

En 1930, avec Townsend et Heath, il montre que l'acide chlorydrique, la pepsine, le suc gastrique, d'un individu normal, administrés à un anémique, ne donne aucune réaction. Il conclue que, le facteur endogène n'est assimilable ni à l'acide chlorydrique, ni à la pepsine, et prouve qu'il est thermolabile et reste actif dans les milieux neutres et alcalins.

Par la suite, W. B. Castle démontre l'absence du facteur endogène chez 12 malades atteints d'anémie pernicieuse, et sa présence chez 4 achyliques dont 3 à anémie hypochrome.

En outre, dans 2 % environ des cas de Biermer, on trouve de l'Hcl libre et les différents travaux, en particulier à la suite des gastrectomies, tendent à prouver que l'achylie n'est pas une cause efficiente de l'anémie perni-

cieuse, mais seulement une base constitutionnelle importante.

Les travaux plus récents et plus particulièrement la découverte du facteur antipernicieux ont permis de schématiser les différentes étapes du métabolisme de ce facteur.

Il est élaboré dans l'estomac, par interraction d'un facteur exogène et d'un facteur endogène. Il est ensuite absorbé par la muqueuse digestive, stocké dans le foie et utilisé par la moëlle.

Ainsi, les anémies de nutrition qui ont, en commun avec le Biermer, l'hyperchromie, l'augmentation de diamètre des hématies, la réaction à l'hépatothérapie, en diffèrent :

— d'une part, parce que le facteur intrinsèque est normalement élaboré et présent dans l'estomac.

— d'autre part, parce qu'elles ne récidivent pas une fois traitées, si les erreurs de diététiques ou les troubles de nutrition sont corrigés.

On peut concevoir, à leur sujet, différentes classifications. L'une des plus commodes nous paraît être celle, trop schématique, sans doute, qui les envisage suivant l'étape du métabolisme du facteur antipernicieux qui est troublée.

Et nous avons ainsi à envisager, les cas où :

— l'alimentation n'apporte pas le facteur extrinsèque.

— où le facteur antipernicieux, normalement élaboré, ne peut être absorbé par une muqueuse digestive malade.

— ne peut être stocké par une glande hépatique lésée.

— ne peut être utilisé par la moëlle osseuse.

Cette dernière éventualité représente une catégorie à part, qui appartient plus à la maladie de Biermer qu'aux anémies de nutrition. C'est *l'anémie achrestique de Wilkinson*. Le facteur intrinsèque est normalement élaboré ; on le trouve dans le foie des malades. L'hépatothérapie

reste absolument inefficace sur cette anémie. Contestée par Jean Bernard, elle est communément admise par les auteurs américains, et pour eux, la moëlle osseuse seule est en cause.

Cette exception mise à part, nous retrouvons le plan que nous avons adopté et proposé au début de ce chapitre sur les anémies macrocytaires de l'enfance :

1°) Les anémies de nutrition sans troubles associés.

2°) Les anémies associées aux symptômes d'autres affections.

En sachant néanmoins ce que cette classification peut comporter d'artificiel.

LES ANÉMIES DE NUTRITION ISOLÉES

Elles se présentent cliniquement avec un tableau assez sobre. La pâleur intense, l'asthénie, l'anorexie, l'existence de souffles cardiaques font partie de ce tableau comme de celui de toute anémie avec déglobulisation importante. On peut y noter l'existence de troubles digestifs, de signes hémorragiques parfois importants. Il n'y a pas d'achlorydrie, le facteur extrinsèque existe dans l'estomac. Chez l'enfant, les troubles digestifs sont souvent marqués. Et il est souvent difficile de savoir, comme c'est le cas dans notre observation, s'ils sont les premiers signes d'un état anémique commençant, ou s'ils conditionnent l'établissement d'un régime carencé entraînant secondairement une anémie de nutrition.

Du point de vue hématologique, elles se présentent sous deux aspects. Tantôt, elles sont normoblastiques, justifient la classification de Mac Gowan, que nous avons citée et vérifient l'opinion de Mallarmé et Nœgeli, sur la spécifité du mégaloblaste. Tantôt, elles sont mégaloblastiques. Cette éventualité est, sans doute, moins fréquente, mais c'est elle qui pose les problèmes diagnostiques avec l'anémie de Biermer.

Dans tous les cas, une étude soigneuse des antécédents du malade, met en évidence un régime alimentaire carencé et particulièrement pauvre en protide. Lucy Wills a rapporté des cas nombreux d'une forme spéciale d'anémie tropicale frappant les populations pauvres de l'Inde, qui est en accord avec ces faits.

Il semble que ce soit dans cette catégorie d'anémie par carence en facteur extrinsèque, que l'on doit faire rentrer une forme spéciale d'anémie sur laquelle on a insisté depuis une vingtaine d'années.

L'anémie du lait de chèvre.

Il s'agit là, d'un mode d'alimentation peu répandu en France. Ce n'est qu'en 1927, que Lesné et Langlé attirent l'attention sur cette étiologie. Depuis, plusieurs publications, surtout étrangères, ont eu trait à cette forme d'anémie.

Il s'agit presque toujours d'enfants dont le lait de chèvre a constitué l'alimentation exclusive pendant un laps de temps s'étendant de 4 mois à un an.

Enfants, en général, tous hypotrophiques, malingres, ayant subi depuis longtemps déjà un amaigrissement très important. Dans l'une des observations citées, l'enfant pèse 5 kgs à 9 mois ; dans une autre, à 7 mois, il pèse 4 kgs, soit 200 grammes de plus que son poids de naissance.

La pâleur est extrême et, comme elle, les autres signes sont des signes banaux d'anémie. L'un des cas cite pourtant l'existence d'une légère splénomégalie, et de micropolyadénopathies cervicales et inguinales.

Il n'est pas exceptionnel de voir un syndrome hémorragique plus ou moins net, et de relever l'existence de signes neurologiques discrets.

L'examen hématologique constate l'existence d'une déglobulisation souvent très intense. Les globules rouges ont leur diamètre moyen augmenté, l'anisocytose est importante. Les leucocytes sont peu modifiés dans leur morphologie et leur pourcentage. L'examen de la moëlle osseuse montre fréquemment l'existence de mégaloblastes.

Il n'y a pas d'achylie gastrique. Le facteur intrinsèque est retrouvé dans l'estomac.

Telle est l'anémie du lait de chèvre. Comme toutes ces anémies par carence en facteur extrinsèque, elle réagit à l'hépatothérapie, certes, mais aussi à la transfusion et

et, surtout, à la vitaminothérapie et au changement de régime.

Cette notion thérapeutique, rapprochée des antécédents du malade et, surtout, du test évolutif, distingue les anémies de nutrition de la maladie de Biermer. On ne trouve pas, dans les antécédents de ces derniers malades, l'existence de régime carencé, et tout arrêt de traitement prolongé entraîne, dans un délai plus ou moins bref, une reprise de l'affection.

L'anémie de la Pellagre, en tant qu'anémie par carence en facteur extrinsèque, devrait trouver sa place dans ce chapitre. En fait, elle répond à un mécanisme plus complexe, où la déficience de la secrétion gastrique, le défaut de l'absorption intestinale jouent également leur rôle, et, à ce titre, prend place dans les anémies de nutrition. Placée en tête du chapitre que nous allons envisager maintenant, elle peut servir de transition avec les anémies suivantes.

ANÉMIES DE NUTRITION AVEC SIGNES D'AUTRES AFFECTIONS

L'anémie de la Pellagre.

Elle relève, nous l'avons vu, d'un mécanisme complexe. En effet, s'il existe une carence en facteur extrinsèque, il s'y adjoint un défaut d'utilisation du facteur intrinsèque normalement élaboré. Dans cette anémie, comme dans les suivantes, l'hépatothérapie par voie orale reste sans effet alors que l'administration parentérale d'extraits hépatiques guérit l'anémie.

Le tableau clinique est celui d'une anémie grave avec déglobulisation intense. Les signes nerveux fréquents.

L'examen hématologique montre une anémie macrocytaire, parfois hyperchrome avec anisocytose. Habituellement normoblastique, elle peut être, dans quelques cas, mégaloblastique.

Mais, à ce tableau, s'ajoutent des signes de Pellagre cheilite, glossite, dermatite et pigmentation des membres.

La présence d'acide chlorydrique libre dans l'estomac, la déficience en protéïnes alimentaires, voilà assez de signes pour rejeter le diagnostic de maladie de Biermer.

La pathogénie des affections suivantes est encore mal élucidée : il semble qu'elles soient génératrices d'anémie, non pas tant par carence de facteur extrinsèque, non pas tant par défaut d'élaboration de facteur intrinsèque, que par l'absorption défectueuse du facteur antipernicieux par une muqueuse digestive malade.

L'anémie de la Sprue.

Elle paraît réaliser ces conditions. On l'a définie, en effet : une inflammation catarrhale chronique, atteignant tout ou partie de la muqueuse digestive, entre la bouche et

le rectum, coïncidant avec la suppression de la fonction biliaire du foie et, sans doute, une atteinte fonctionnelle des autres glandes.

La première description faite en Amérique, par Jonh Biecknell, remonte à 1737. En 1881, Patrick Manson lui donne le nom de sprue ; depuis, de nombreux travaux ont été faits au sujet de la sprue tropicale et ce n'est qu'après 1914 que des cas furent décrits en Europe.

Le début est tantôt brusque, avec embarras gastrique, langue saburrale et pâteuse, vomissements, selles liquides, vertes, couleur « bouillon d'herbes ». Tantôt, plus lent et insidieux. Sur un terrain anémié s'installe un état dyspeptique des voies digestives, un ballonnement abdominal, des selles fréquentes, molles et impérieuses (selles réveil-matin). Ce n'est jamais là qu'une crise qui va régressant, et après plusieurs mois, dans certains cas plusieurs années, le tableau se complète, la langue se dépapille, les selles deviennent liquides, l'amaigrissement et l'asthénie progressent. L'affection parvient à sa période d'état.

Elle est alors caractérisée :

— par une *diarrhée,* longtemps aigüe et éphémère, elle devient chronique, faite de selles abondantes, fétides, d'aspect variable, au nombre de 5 à 6 par jour. Dans la règle, c'est une *stéathorrée.*

Les selles sont graisseuses, volumineuses, décolorées. La diarrhée n'est pas douloureuse, ne s'accompagne, en général, pas d'épreintes ni de ténesme, mais provoque chez le malade une soif ardente.

— par un *amaigrissement important,* aboutissant à une véritable fonte des masses musculaires. La peau est flasque, le thorax et les membres très maigres contrastent avec le ballonnement du ventre. Vers la fin de l'évolution, des œdèmes d'origine cachectique peuvent, en partie du moins, masquer cet amaigrissement.

L'asthénie est toujours importante.

— par une anémie, que beaucoup d'auteurs ont rapprochée de l'anémie de Biermer. Souvent très intense (512.000 dans un cas), elle est, en règle, hyperchrome pour Rohr, on y rencontre de nombreux érythrocytes à corps de Joly. Le plus souvent normoblastique, elle a pu, dans de rares cas, montrer des mégaloblastes.

— par une *stomato-glossite* du type Hunter, la langue est souvent dépapillée, sèche, avec des fissures ; la muqueuse présente des taches congestives et surtout des éruptions aphtoïdes souvent très intenses.

Beaucoup d'auteurs ont, en outre, signalé une achlorydrie presque constante, la possibilité d'accidents nerveux, de troubles psychiques légers, un déficit intellectuel portant principalement dans le domaine de la mémoire.

La confusion, on le voit, peut être possible entre Biermer et sprue, dont, par bien des côtés, le tableau clinique est voisin.

Néanmoins, s'il peut exister une diarrhée dans le Biermer, ce n'est jamais cette stéatorrhée volumineuse, au dire des auteurs américains, caractéristique de la Sprue.

Dans cette dernière affection, l'anémie, toute importante qu'elle soit, ne comporte habituellement pas d'altération globulaire, et, en particulier, pas de mégaloblastes.

L'achlorydrie, si souvent signalée, n'a pas ce caractère histamino-résistant, permanent et définitif de l'achylie Biermerienne.

De cette affection on peut rapprocher la maladie de Herter-Heubner ou

La maladie cœliaque.

De connaissance relativement récente, elle est encore nommée infantilisme intestinal.

L'aspect des malades est caractéristique. Rohmer en donne la description suivante : « Ce sont des individus « trop petits, chétifs et amaigris, chez lesquels domine

« un ventre énorme, autour duquel le thorax étroit, les « extrémités maigres comme des baguettes ne forment « que des appendices. »

L'infantilisme est, en effet, un des signes dominants. Il se traduit par un arrêt de la croissance qu'expliquent les troubles des métabolismes vitaminiques, calciques et phosphorés ; par l'absence de puberté, les caractères sexuels secondaires sont inexistants ou peu marqués.

Les malades sont pâles. Les dermatoses de type divers, fréquentes, s'entourent volontiers d'un rebord pigmenté rappelant les éruptions pellagreuses. Les cheveux sont secs et ternes, les dents petites, fréquemment cariées.

La langue est plate et d'un rouge uni par suite de l'athrophie des papilles.

La diarrhée, signe important, rappelle, par beaucoup de points, celle de la Sprue. Chronique ou intermittente, elle est faite de selles abondantes, acides au tournesol, pâteuses, molles de couleur pâle ou blanche. La stéatorrhée en est le caractère essentiel. Les graisses, dont le coefficient d'utilisation est fortement diminué, s'y trouvent en grande quantité.

La secrétion gastrique est troublée avec diminution de l'acidité gastrique, allant dans certains cas jusqu'à l'anachlorydrie. Comme celle de la Sprue, celle-ci n'est pas durable et réapparaît sous l'influence de l'histamine.

L'anémie est d'un grand polymorphisme, variable dans son intensité et sa forme, dans sa gravité. Hypochrome, elle est influencée par de fortes doses de fer. Elle peut être également mégalocytique et hyperchrome, donnant un tableau voisin de celui de l'anémie de Biermer.

Mais le taux de bilirubine est bas. Surtout, elle guérit spontanément ou après traitement par les levures.

Dans certains cas, enfin, elle peut être erythroblastique du type Cooley.

Nous ne ferons que citer les différents troubles métalo-

biques des lipides, des protides, des hydrates de carbone, pour insister sur ceux du calcium et du phosphore. Ils engendrent, en effet, une ostéoporose, qui, par les lésions et déformations osseuses qu'elle entraîne, tient une grande place dans le tableau clinique et est d'un gros point pour le diagnostic de l'affection.

A ces anémies par défaut d'utilisation du facteur intrinsèque, il convient d'ajouter les anémies botriocéphaliques qui agiraient suivant le même mécanisme.

Nous ne ferons que citer également, malgré leur importance chez l'adulte, mais en raison de leur moindre fréquence chez l'enfant, les anémies dues à un défaut de stockage du principe antipernicieux dans une glande hépatique lésée, telle ces anémies macrocytaires rencontrées dans certaines cirrhoses.

Il s'en faut de beaucoup que soit complète cette nomenclature des anémies para-Biermeriennes. Si nous arrêtons cette revue, c'est parce qu'elle nous permet déjà de remarquer que le diagnostic est souvent difficile à établir de façon ferme entre une anémie de Biermer et une anémie para-Biermerienne.

Nous n'avons décrit, dans chaque cas, que les formes les plus typiques comportant un tableau clinique et hématologique suffisamment caractéristique.

En fait, bien souvent, les signes sont moins nets et l'absence de l'un d'eux peut faire confondre entre elles ces affections qui ont bien des symptômes communs.

De même, sont communes les caractéristiques d'ensemble du tableau hématologique.

Anémies macrocytaires, elles présentent anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie. Le volume moyen des hématies est de 105 à 106 microns cubes.

La neutropénie et la thrombocytopénie sont habituelles comme l'hypersegmentation des polynucléaires et le taux initial très bas des réticulocytes.

La moëlle ósseuse est active, avec prédominance d'éléments jeunes de la série érythroblastique.

Sans parler des autres éléments thérapeutiques et évolutifs que nous avons envisagés et que nous reverrons en conclusion, il nous semble bon d'insister sur les bons éléments de diagnostics que sont :

1°) — la présence ou l'absence d'acide chlorydrique après *histamine*.

2°) — la présence ou l'absence de facteur intrinsèque de Castle.

3°) — l'enquête alimentaire, enfin,

— chez l'enfant Biermerien, en effet, on ne relève pas d'erreurs diététiques particulières.

— dans les autres anémies, on note des erreurs alimentaires dont la correction est facteur de guérison.

ANALYSE DE L'OBSERVATION

Dans quelle catégorie convient-il de ranger l'observation qui est à l'origine de ce travail ?

Plusieurs affections s'éliminent d'emblée : Il ne peut s'agir, en effet, ici, ni de sprue, ni de pellagre, dont on ne reconnaît aucun signe.

Il ne semble pas, d'autre part, qu'il puisse être question de maladie cœliaque. L'enfant avait une taille normale et ne présentait pas ces déformations osseuses, cet aspect physique si spécial à l'infantilisme intestinal.

Le tableau clinique est celui d'une maladie de Biermer véritable, en faveur de laquelle plaident :

— *Les signes hématologiques.* La présence de mégaloblastes dans la moëlle a été constatée séparément par deux hématologistes, les Docteurs Mallarmé et Lavergne, qui sont formels sur la nature de ces cellules. D'autre part, les modifications relevées dans la série garnuleuse sont celles qu'il est courant d'observer dans le tableau de cette anémie.

— Il existe *des troubles digestifs* certains. Si, dans quelques-uns des examens du chimisme gastrique que nous avons pratiqués, nous observons une réponse à l'injection d'histamine, nous devons constater que cette réponse est toujours faible, n'excède pas 0,30 et reste, de ce fait, dans le domaine de l'hypochlorydrie. Trois examens sur quatre, le dernier en particulier, notent l'absence d'acide libre dans le suc gastrique avant l'épreuve à l'histamine. Dans les résultats d'un examen, enfin, on ne trouve d'acide libre, ni avant, ni après histamine.

D'autre part, cette achlorydrie ou du moins cette hypochlorydrie prononcée semble résistante au traitement

puisque l'on n'a pas décelé d'amélioration appréciable lors du récent examen de l'enfant.

— *Il existe un syndrome neuro-anémique,* constaté par André Thomas, qui conclue, le 6 Octobre, à l'existence de lésions organiques certaines en voie de regression. Cette regression se fait lentement, comme il est habituel au cours d'un syndrome neuro-anémique véritable.

Ce sont tous là des arguments de valeur en faveur de l'anémie de Biermer, dont le syndrome, nous paraît indiscutable.

Sans doute, le dosage de l'hémoglobine, qui n'a pu être effectué en temps voulu, nous prive de la notion hyperchromie. Nous rappelons d'ailleurs que cette donnée n'est pas absolument indispensable. Pour notre part, nous considérons ce test comme ayant, du moins chez l'enfant, une valeur moindre que les autres. Les auteurs américains et anglais admettent l'hypochromie possible de la maladie de Biermer, et nous avons eu connaissance de la communication récente à la Société d'Hématologie, par Mallarmé et Lavergne, d'un cas de Biermer hypochrome.

Faut-il considérer notre cas comme un Biermer vrai ou para-Biermer ?

A notre avis, c'est une anémie para-Biermerienne.

a) *Présomption :* Nous avons une notion de carence alimentaire. Le régime de l'enfant est nettement carencé, peu rationnel, et surtout comporte une alimentation pendant un an au lait de chèvre cru. Sans doute, ce régime a-t-il été institué à une époque où l'état de santé de l'enfant donnait déjà des inquiétudes : elle avait maigrie et présentait, depuis quelques temps, des troubles dyspeptiques. On pourrait tirer parti de ces faits pour admettre que le régime au lait de chèvre n'est pas à l'origine de l'anémie, et qu'il a seulement aggravé par carence une anémie déjà latente, dont les troubles digestifs représentaient les premières manifestations.

b) *Certitude :* La réparation de cette anémie a été obtenue sans administration d'extraits hépatiques. Une transfusion et une panvitaminothérapie ont entraîné la disparition des mégaloblastes de la moëlle.

Ceci est le fait, non pas du Biermer, mais des anémies de nutrition, parmi lesquelles nous pensons, sous réserve d'une évolution ultérieure défavorable, devoir classer notre cas. Evidemment, en effet, l'évolution apporterait un argument supplémentaire, mais nous ne pouvons en juger encore : d'une part, les rechutes peuvent se produire jusqu'à 3 ans après la cessation du traitement, et, d'autre part, nous avons, jusqu'à présent, maintenu par prudence la thérapeutique.

CONCLUSION

Nous avons rapporté un cas d'anémie para-Biermerienne, et revu à son sujet les anémies Biermeriennes et para-Biermeriennes de l'enfance. Nous pensons pouvoir tirer de ce travail les conclusions d'ordre général, suivantes :

— Nous avons vu la relative fréquence de ces anémies au cours de l'enfance et pu constater que sur le grand nombre d'observations publiées, il en est peu qui méritent l'étiquette de maladie de Biermer.

— Nous avons pu préciser, à ce propos, les critères exigibles pour affirmer le diagnostic de cette affection.

Ce sont :

1°) L'existence d'une anémie macrocytique.

2°) Une achlorydrie gastrique histamino-résistante, permanente et définitive.

3°) La mégaloblastose médullaire.

4°) Une réponse spécifique et exclusive au traitement par l'extrait de foie.

5°) La nécessité de continuer ce traitement sous peine de rechute.

— Il nous paraît essentiel de préciser l'importance du diagnostic entre ces anémies para-Biermeriennes et la maladie de Biermer.

C'est, en effet, une question de pronostic qui est en jeu. Si le Biermer, maladie incurable, exige un traitement continuel et sans rémission, les anémies para-Biermerien-

nes, par contre, lorsqu'elles sont guéries, ne récidivent pas, à la condition que soit corrigée la carence ou guéris les troubles organiques qui sont à leur origine.

Notion qui mériterait sans doute d'être appliquée aux anémies du type Biermer, non seulement dans l'enfance, mais aussi chez les adultes.

Vu : Le President de These,
J. CATHALA.

Vu : Le Doyen,
L. BINET.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de L'Universite de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

M.-H. Bass. — Observation de 2 enfants : 6 mois, 5 mois. Anémie hyperchrome, macrocytaire. (*Am. Jour. Dis. Childood,* 67, 341, *Mai* 1944).

Birger Tranddquist. — Anémie grave et diathèse, hémorragique, dans la maladie de Herber-Heubner (*Rev. Franç. de Ped. T. V., n°* 6, 1929).

M. Boeswillvald. —Contribution à l'étude de l'anémie du prématuré débile. (*Th. Paris* 1947).

R. Bousser. — Anémie de Biermer et ses rapports avec les autres anémies. (*Leçon de Lariboisière,* 15-12-46).

O. Bouvier. — Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse à propos de 2 cas chez 2 enfants de la même famille. (*Th. Paris,* 1945).

G. Bulliot. — Contribution à l'étude de l'anémie pseudo-leucémique de Von Jacks Hayen Luzet (113.200, *vol.* 18 *n*s 7).

P. Chevallier. — Anémie.

P. Chevallier. — Anémie maligne intermédiaire. (*Paris vol.* 18, *n°* 7).

Chevallier et Z. Ely. — Moëlle osseuse dans l'anémie hypochrome achylique. (« *Le Sang* », 5 *Juillet* 1934).

P. Chevallier *et* Z. Ely. — Maladie de Biermer, début infectieux curable. (« *Le Sang* », *Séance du* 6-7-1936).

P. Chevallier et F. Moutier. W. Stewart et A. Sevaux. — Aspect de la muqueuse gastrique dans l'anémie hypochrome achylique. (« *Le Sang* », 5 *Juillet* 1934).

P. Chevallier et F. Moutier. — La gastroscopie dans les maladies du sang. (« *Le Sang* », 1937, *n°* 11 *et* 9, *pp.* 933).

A. Darmon. — Maladie de Biermer chez l'enfant. (*Th. Paris,* 1946, *n°* 723).

Davidson. — Recherches expérimentales et cliniques. (« *Le Sang* », 1929).

L.-S.-P. Davidson et R.-H. Girdwood. — Folic acid the treatment of magaloblastic anoemia. (« *The Lancet* », 14 *Sept.* 1946, *pp.* 373, 376).

L.-S. Daviss. — Macrocytic anoemia in children. (*Arch. Dis. Child., Vol.* 19, *L47,* 1944).

Diwarny. — Archives of Diseases in chilhood. (1940, 15 159).

J. Dedichen. — (*J. Acta. Med. Scand.,* 1942, 11, 90).

J. du Chalard. — Contribution à l'étude de la sprue et de ses rapports avec l'anémie pernicieuse. (*Th. Paris,* 1938, *n°* 723).

R. Debre. — (*Presse Méd., n°* 9, 6 *Mars* 1943, *pp.* 110).

R. Debre, Lamy, Ledoux et Lebard. — Un cas d'anémie pernicieuse chez un enfant de 6 ans. (*Bul. et Mem. de la Soc. Med. des. Hop. de Paris,* 1*er Décembre* 1939).

G. Foures. — A propos d'une observation d'anémie pernicieuse chez un enfant de 3 ans. (*Th. Paris,* 1940, *n°* 179).

C. Gross. — (« *Le Sang* », 1933, *T.* 7, *n°* 4, *pp.* 373, 383).

T.-A. Kemp. — Liver and folic acid in the treatment of nutritional macrocytie anoemia (« *The Lancet* »,

A. Louka. — Contribution à l'étude de la sprue. (*Th.* 1947, *Sept.* 6).
Lyon, 1939-40, *n°* 544).

Y. le Minoux. — Quelques cas de Pellagre, en Bretagne. *Th. Paris,* 1942).

N... — Megaloblastic anoemia in children. (« *The Lancet* », *Sept.* 28 1946, *pp.* 461).

J. Mallarmé. — Etude du myelogramme normal et pathologique par ponction. (*Th. Paris,* 1937, *n°* 184).

J.-P. Mac Gowan. — Pernicious anoemia. Some considerations in regard to its nature and pathogenesis (*Edinburgh Med. Jour.* 1935, 42, 293, 312).

Hel. M.-N. Mackay. — Nutrional anoemia in infancy. (*Medical Research. Council,* 1931, *London*).

Milhit et Lamy. — Les anémies préleucémiques. (*Bull. Soc. Méd. Hop. Paris,* 1935, *pp.* 1382, 1390).

Petersonn et Dunn. — (*Am. J. Dis. of Chil.* 71, 252, *Mars* 1940).

P. Seguinot. — Contribution à l'étude clinique et au traitement de la maladie coeliaque des enfants. (*Th. Paris,* 1944, *n°* 475).

J.-P. Soulier. — Anémie de Biermer et anémies macrocytaires voisines. L'acide folique. (« *Le Sang* », 1946, *n°* 5).

T.-D. Spies et R.-E. Stones. — Liver extract, Folic acid et Thimine in pernicious anoemia and subacute combined degeneration. (« *The Lancet* », 1947, *Beb.* 1, *pp.* 174).

Tangredi. — Subacute leukemia myelosie with grave anoemia of pernicious type cas. (« *Hoematologica* », 20, 1047, 1053, 1939).

Tecilazic. — L'hémapotoièse médullaire normale et pathologique dans la première enfance. (*Rev. Franç. Ped.* 1937, *T. XIV, n°* 3).

Tzanck et Dreyfus. — La ponction sternale dans les anémies. (« *Le Sang* », 1937, *n°* 3, *pp.* 300).

M. Wali. — Contribution à l'étude de la formule sanguine dans les anémies de l'enfance. (*Th. Montpellier*, 1939-40, *n°* 11).

Weill-Halle et A. Abaza. — Anémie pernicieuse et leucémie lymphoïde consécutive chez une enfant de 3 ans. (*Soc. de Ped. de Paris*, 17 *Oct.* 1933).

L. Weill. — Anémie grave chez une enfant nourrie exclusivement au lait de chèvre depuis 6 mois. (*Soc. de Ped.*, 29 *Janvier* 1935, *pp.* 145, 152).

Imprimerie H. AVIS, Ancenis

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
Observation	9
Les Anémies hypochromes	22
Les Anémies macrocytaires de l'enfance	26
L'Anémie de Biermer chez l'enfant	28
Etiologie	28
Etude clinique	29
Evolution	36
Diagnostic	40
Pathogénie	47
Les Anémies de nutrition isolées	52
Les Anémies de nutrition avec signes d'autres affections	55
Analyse de l'Observation	61
Conclusion	64
Bibliographie	66